

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-76852

⑬ Int. Cl.³
C 07 C 103/84
// A 61 K 31/195

識別記号
A B F

庁内整理番号
7330-4H
6667-4C

⑭ 公開 昭和55年(1980)6月10日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 新規なアントラニル酸誘導体

⑯ 特 願 昭53-149200

⑰ 出 願 昭53(1978)12月1日

⑱ 発 明 者 野田寛治
筑紫野市大字常松320番地の93

⑲ 発 明 者 中川晃
鳥栖市藤木町970番地の11

⑳ 発 明 者 本村敏治
鳥栖市桜町1175の3番地

㉑ 発 明 者 辻正義

鳥栖市蔵上町26-1

㉒ 発 明 者 天野英敏
鳥栖市田代外町636

㉓ 発 明 者 青木哲雄
佐賀県三養基郡基山町大字小倉
668-2

㉔ 発 明 者 井出博之
福岡市中央区平尾4丁目10の11

㉕ 出 願 人 久光製薬株式会社
鳥栖市田代大官町408番地

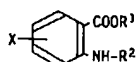
明 細 書

1. 発明の名称

新規なアントラニル酸誘導体

2. 特許請求の範囲

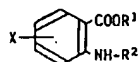
1. 一般式



(式中、Xはハロゲン原子を、R¹は水素原子又は低級アルキル基を、R²はメトキシ基が任意の位置に1~3個置換したベンゾイル基又はシンナモイル基を意味する)で表わされる新規なアントラニル酸誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式(I)



(I)

(式中、Xはハロゲン原子を、R¹は水素原子又は低級アルキル基を、R²はメトキシ基が任意の位置に1~3個置換したベンゾイル基又はシンナモイル基を意味する)で表わされる新規なアントラニル酸誘導体に関するものである。

前記一般式(I)におけるX及びR¹に就いて更に具体的に説明すると、Xのハロゲン原子は弗素、塩素、臭素、炭素等が、又R¹の低級アルキル基はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル及びイソブチル基等が挙げられる。

近年、N-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸に優れた抗アレルギー作用が存在することが確認された。(J. Pharmacol. 58, 483-488, 1976) この化合物は従来の抗アレルギー剤とは異なり、抗原抗体反応により惹起されるケミカルメディエーター遊離を抑制する抗アレルギー剤である。

本発明者等は更に優れた抗アレルギー剤及び抗炎症剤の開発を目的に一連の新規なアントラニル酸誘導体を合成し、その薬理作用を種々検討した

ところ、アントラニル酸の4位又は5位にハロゲン原子を、又メトキシ基が1～3個置換したところのベンゾイル基及びシンナモイル基を2位に導入すると薬理活性が増強され且つ副作用も少ないことを見出し本発明を完成した。

以下に本発明のもつ抗アレルギー作用及び抗炎症作用を薬理実験によって示す。

実験法

A. ラットでのホモログ受身皮膚反応

Tada, T et al (Tada, T. & Okumura, K; J. Immunol., 106, 1002, 1971)の方法に準拠してホモログ受身皮膚反応(Homolog. PCA)を170～190gのウィスター系雄ラットで試験した。即ち、ブタ回虫(Ascaris suum)の抽出蛋白にジニトロフェノール(DNP)を反応させDNP-As (Dinitro phenyl coupled Ascaris suum extract)を得て、これを抗原とした。この抗原によって抗DNP-Asラット血清を作製し抗体とした。この十分な力価を有する抗体をラットの除毛背部皮内に一侧に3ヶ所0.1 ml/

siteずつ注射し、他側3ヶ所には生理食塩液を0.1 ml/site皮内注射して実験過誤のチェックをした。48時間後に0.25 ml Evans-blueを含む抗原(蛋白量として2.0 mg)液1.0 ml/ratを静脈注射した。30分後にラットを放血致死させ剥皮を行なって色素漏出面積及びHarada, M. et al (Harada, M., Takouchi, M., Fukao, T. & Katagiri, K.; J. pharm. pharmacol., 23, 218, 1971)の方法で漏出色素量を測定した。

薬物は抗原投与の2時間前に200 mg/kgを腹腔内及び経口投与した。又、対照薬としてN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸(N-5')を選んだ。

1) 200 mg/kg 腹腔内投与の場合

	色素面積 (mm^2)	抑制率 (%)	色素量 ($\mu\text{g}/\text{site}$)	抑制率 (%)
対 照	1258 \pm 388	—	183 \pm 137	—
N-5'	1176 \pm 557	6.5	142 \pm 143	22.4
実施例1 の化合物	956 \pm 378	23.9	105 \pm 101	42.6

- 3 -

- 4 -

	色素面積 (mm^2)	抑制率 (%)	色素量 ($\mu\text{g}/\text{site}$)	抑制率 (%)
対 照	1426 \pm 777	—	137 \pm 170	—
N-5'	1150 \pm 556	19.4	63 \pm 056	54.0
実施例2 の化合物	963 \pm 366	32.5	60 \pm 077	56.2
対 照	1408 \pm 528	—	224 \pm 171	—
N-5'	1048 \pm 297	25.6	118 \pm 088	47.3
実施例8 の化合物	829 \pm 359	41.1	58 \pm 056	74.1
実施例7 の化合物	1049 \pm 436	25.5	111 \pm 110	50.4
実施例4 の化合物	997 \pm 455	29.2	106 \pm 112	52.7
対 照	1321 \pm 381	—	154 \pm 111	—
N-5'	1145 \pm 242	13.3	82 \pm 056	46.8
実施例3 の化合物	1057 \pm 391	20.0	62 \pm 080	59.7
実施例5 の化合物	1017 \pm 615	23.0	51 \pm 046	66.7
実施例6 の化合物	1182 \pm 404	10.5	82 \pm 106	46.8

2) 200 mg/kg 経口投与の場合

	色素面積 (mm^2)	抑制率 (%)	色素量 ($\mu\text{g}/\text{site}$)	抑制率 (%)
対 照	1250 \pm 458	—	142 \pm 118	—
N-5'	1215 \pm 684	6.8	112 \pm 112	21.1
実施例1 の化合物	1135 \pm 497	9.2	73 \pm 102	48.6
対 照	1205 \pm 457	—	235 \pm 243	—
N-5'	1019 \pm 438	15.4	152 \pm 137	35.4
実施例3 の化合物	972 \pm 501	19.3	137 \pm 108	41.7
実施例4 の化合物	976 \pm 313	19.0	137 \pm 173	41.7
実施例6 の化合物	994 \pm 516	17.5	151 \pm 230	35.7
実施例7 の化合物	1018 \pm 425	15.5	153 \pm 120	34.9
実施例8 の化合物	888 \pm 351	26.3	119 \pm 112	49.4
実施例9 の化合物	1193 \pm 502	1.0	164 \pm 144	30.2

B. 抗炎症作用

120～150gのWistar系雄ラット(1群5匹)に水5 mlを強制投与して30分後に被検化

- 5 -

- 6 -

合物 200 mg/kg を経口投与した。更に1時間後、1%カラゲニン-注射用蒸留水液 0.1 ml を足趾皮下に注入し3時間後の浮腫抑制率を求めた。

	化 合 物	抗炎症作用抑制率(%)
公 化 合 知 物	フルフェナム酸	47.6
	N-5'	14.4
目 的 化 合 物	実施例 1	-1.5
	実施例 3	0.9
	実施例 4	2.3
	実施例 5	-4.3
	実施例 6	-3.0
	実施例 7	0.7
	実施例 8	43.4
	実施例 9	-5.4

以上の薬理実験の結果より本発明の化合物は優れた抗アレルギー作用を有し、しかも経口投与で

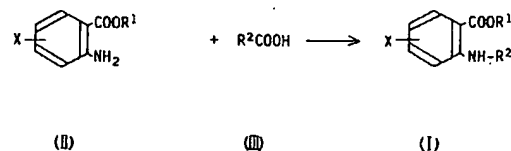
有効であることが判明した。

又、実施例 8 の化合物はフルフェナム酸(比較薬)と同等の抗炎症作用を有し、且つ副作用が少ないことが判明した。

次に本発明の化合物の製造法について説明するがこれらは一例にすぎず、他の化学的類似方法によっても製造されるものである。

製造法 A

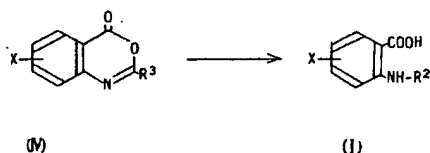
一般式(II)で表わされる化合物に一般式(III)で表わされる芳香族カルボン酸の反応性誘導体を反応させる方法。



(式中、X、R¹及びR²は前記と同じ意味を有する)

製造法 B

一般式(IV)で表わされるベンゾオキサジン誘導体を加水分解する方法。



(式中、X及びR²は前記と同じ意味を有し、R³はメトキシ基が任意の位置に1~3個置換したフェニル基又はステリル基を意味する)。

更に具体的に説明すると、製造法 A は一般式(II)で表わされるアントラニル酸誘導体に、一般式(III)で表わされる芳香族カルボン酸の反応性誘導体(例えば酸ハライド、酸無水物)をテトラヒドロフラン、アセトン、クロロホルム、ビリジン、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒中反応させればよい。又、酸ハライドを使用する場合は脱酸剤(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアニリン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)を使用すれば反応は速やかに進行する。又、当該方法で得られたアントラニル酸誘導体のうちエステル体は要望により更に加水分解することが

出来る。加水分解は水、酢酸、メタノール、エタノール及び水とアルコール類、水と酢酸等の混合溶媒中、酸(例えば塩酸、硫酸等)又はアルカリ(例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)の存在下に、室温又は加熱下に反応させればよい。反応条件は使用する溶媒、酸又はアルカリの量及び温度によって適宜選択される。

製造法 B は一般式(IV)で表わされるベンゾオキサジン誘導体を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ又は塩酸、硫酸等の鉱酸で加水分解することによって行なわれる。

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

実施例 1

4-クロルアントラニル酸 3.4 g をテトラヒドロフラン 50 ml とトリエチルアミン 3 ml との混液中に溶解した。これに 3,4-ジメトキシケイ皮酸クロリド 4.5 g のテトラヒドロフラン溶液を室温下にゆっくり滴下した。その後、室温で5時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し残液に

水及び希塩酸を加えて弱酸性とし、析出する結晶を回収してジメチルホルムアミド-水より再結晶すると無色プリズム品のN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)-4-クロルアントラニル酸5.9gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融点	255~257℃
元素分析値	$C_{18}H_{15}ClNO_5$
理論値	C: 59.76 H: 4.46 N: 3.87
実測値	C: 59.73 H: 4.51 N: 3.81

実施例2

2-(3,4-ジメトキシステリル)-6-フルオロ-4H-3,1-ベンゾオキサジン3.3gに水酸化ナトリウム0.8gを溶解した50多メタノール水溶液50mlを加え、70~80℃にて2時間反応させた。反応終了後、氷水の中に注入し希塩酸で酸性化し、析出する結晶を回収して、数回水洗を行なったのち、含水メタノールより再結晶すると無色プリズム品のN-(3,4-ジメトキシシン

ナモイル)-5-フルオロアントラニル酸2.8gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融点	217~219℃
元素分析値	$C_{18}H_{14}FNO_5$
理論値	C: 62.61 H: 4.67 N: 4.06
実測値	C: 62.58 H: 4.62 N: 4.08

実施例3

N-(2,3,4-トリメトキシシンナモイル)-5-クロルアントラニル酸メチルエステル4.0gに水酸化ナトリウム0.8gを溶解した70多メタノール水溶液20mlを加え50℃にて3時間反応させた。反応終了後、氷水の中に注入して希塩酸で酸性化し、析出する結晶を回収して数回水洗を行なった後、含水エタノールより再結晶すると淡黄色針状品のN-(2,3,4-トリメトキシシンナモイル)-5-クロルアントラニル酸2.7gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであ

-11-

-12-

つた。

融点	213~215℃
元素分析値	$C_{18}H_{15}ClNO_5$
理論値	C: 58.24 H: 4.63 N: 3.57
実測値	C: 58.28 H: 4.57 N: 3.53

実施例4

4-フルオロアントラニル酸1.6gをテトラヒドロフラン20mlとジメチルアニリン1.6gとの混液中に溶解した。これに3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド2.3gのテトラヒドロフラン溶液を室温下にゆつくり滴下した。その後、室温で5時間攪拌した。反応終了後、減圧下に母液を留去し残渣に水及び希塩酸を加えて弱酸性とし、析出する結晶を回収してメタノールより再結晶すると無色針状品のN-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-4-フルオロアントラニル酸2.1gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融点	232~233℃
----	----------

元素分析値 $C_{17}H_{14}FNO_5$

理論値	C: 58.45 H: 4.62 N: 4.01
実測値	C: 58.41 H: 4.56 N: 4.08

実施例5~11

以下、実施例4の方法に準じて下記の化合物を合成した。

実施例5

N-(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)-4-クロルアントラニル酸

融点 228~231℃

実施例6

N-(3,4-ジメトキシシンナモイル)-4-フルオロアントラニル酸

融点 232~234℃

実施例7

N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-5-フルオロアントラニル酸

融点 271~272℃

実施例8

N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-5

-13-

-14-

手続補正書(自発)

(1) 明細書第14頁上から第4行目「実施例5〜
//」を、「実施例5〜15」に訂正する。
以上

昭和55年2月28日

特許庁長官 川原能雄殿

特許庁長官 川原能雄殿

5字以内

1. 事件の表示

昭和53年 特許願第149200号

2. 発明の名称

新規なアントラニル酸誘導体

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住 所 佐賀県島橋市田代大官町408番地 (〒841)

久光製薬株式会社

氏 名 代表者 中 富 正 義

連絡先 09428 ⑧ 8101 山川秀雄

4. 補正命令の日付 昭和55年 月 日 (自発)

5字以内

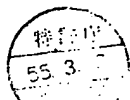
5. 補正の対象

明細書中、「3. 発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

本願明細書中、下記の訂正を致します。

- / -



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.